

Prise en charge des patients sous substitution rénale

– 1^{re} partie

Technique de substitution rénale, aspects spécifiques de la dialyse, arrêt de la dialyse

Robert Schorn^{a,b}, Martina Pechula Thut^a, Jörg Bleisch^a

^a Néphrologie und Dialysezentrum, Spital Zollikerberg, Zollikerberg; ^b Medizinische Klinik, Spital Lachen, Lachen

Quintessence

- Il y a 3 techniques de substitution rénale pour les patients en insuffisance rénale terminale: hémodialyse (HD), dialyse péritonéale (DP) et transplantation rénale (TPL R). La décision pour l'une ou l'autre de ces techniques est prise individuellement.
- La prise en charge médicale de ces patients est complexe, elle exige une communication intensive entre tous les médecins intervenants. Le diagnostic et le traitement des problèmes médicaux des transplantés rénaux surtout doivent être coordonnés avec le centre néphrologique.
- Chez les patients sous HD, anémie, hypertension, calcium, phosphates et potassium sont régulièrement examinés 3 fois par semaine lors de l'HD, et traités. Pour ceux sous DP et les transplantés, le médecin traitant est davantage sollicité pour la prise en charge de ces problèmes.

En raison du vieillissement de la population et des progrès de la médecine, le nombre de personnes ayant besoin d'une technique de substitution rénale en raison de leur insuffisance rénale terminale (*end stage renal disease*, ESRD) a augmenté ces dernières années. En 2012, il y avait en Suisse 3712 patients dans le programme d'hémodialyse et 266 dans celui de dialyse péritonéale [1]. En Suisse toujours à l'heure actuelle, il est estimé que 4000–5000 patients ont une greffe rénale qui fonctionne [2]. Avec de très nombreuses comorbidités, le vieillissement, les très nombreuses spécialités médicales impliquées et les facteurs sociaux, la prise en charge des patients en insuffisance rénale terminale représente un véritable défi pour tous les intervenants. Dans la première partie de cet article, nous donnons une idée pratique des différentes techniques de substitution rénale et des aspects spécifiques de la dialyse. Dans la seconde partie, qui paraîtra dans le numéro suivant, nous discuterons les aspects cardiovasculaires, diabétologiques, infectiologiques, dermatologiques, neurologiques et psychiatriques chez les patients sous substitution rénale.



Robert Schorn

Les différentes techniques de substitution rénale

Il y a en principe 3 différentes techniques de substitution rénale: la transplantation rénale (TPL R), la dialyse péritonéale (DP) et l'hémodialyse (HD). Chacune de ces techniques a ses points forts ou particularités de prise en charge.

Transplantation rénale

La TPL R donne les meilleurs résultats en matière de mortalité, qualité de vie, mortalité cardiovasculaire, coût et conservation de la capacité de travail, et vaut mieux à tout âge, même avancé, que de rester avec HD ou DP sur la liste d'attente pour une greffe [3–5]. Le don de rein vivant a pris de l'importance ces 10 dernières années. En 2012 en Suisse, 251 transplantations rénales ont été effectuées, dont 96 provenant de donneurs vivants. Il est toujours possible de planifier une transplantation, idéalement préemptive, à savoir sans dialyse préalable.

Le sujet TPL R est trop vaste pour que nous puissions en présenter tous les aspects ici, ce qui fait que nous nous limiterons à quelques points importants pour le médecin de premier recours. Le suivi des patients transplantés est complexe, il exige une coopération intensive entre toutes les disciplines impliquées. Ces patients n'ont qu'un rein qui fonctionne, ils ont souvent une insuffisance rénale, ce qui a une importance entre autres pour les doses de médicaments et l'administration de produits de contraste.

Les médicaments administrés, de même que les comorbidités présentes, provoquent une immunosuppression avec tendance accrue aux infections, qui après transplantation sont la deuxième cause de décès après les accidents cardiovasculaires [6]. Ces infections sont très différentes de celles dans la population normale, en matière d'incidence, d'évolution et de pathogènes. Dans le mois suivant la transplantation (phase initiale), les infections de plaies, de sondes, urinaires, herpétiques et pneumonies sont les plus fréquentes. A cette phase initiale, ce sont les infections bactériennes qui dominent, mais par la suite apparaissent des infections virales et opportunistes (*Pneumocystis jiroveci*, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, Aspergillus, cryptocoques, toxoplasmose, *Listeria*). En cas de suspicion d'infection bactérienne, après cultures complètes, une antibiothérapie est mise en route plus tôt que chez les patients non immunosupprimés; dans le doute, surtout à la phase initiale post TPL R, il faut envisager une hospitalisation sans délai.

Après une TPL R, les vaccins vivants sont contre-indiqués (rubéole, rougeole, oreillons, fièvre jaune, typhoïde et tuberculose); ces vaccinations doivent donc se faire avant la transplantation. Une indication vaccinale générale après TPL R (à partir du 6^e mois) est donnée pour tétanos, diphtérie, grippe et, chez les patients à risque, pneumocoques. Une protection vaccinale suffisante doit être assurée avant les voyages lointains.

Certains médicaments ou certaines substances ont une influence sur l'effet des immunosuppresseurs utilisés

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec leur article.

Tableau 1

Interactions cliniquement significatives avec influence sur les immunosuppresseurs (ciclosporine A, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) (sélection).

Médicaments ayant un effet potentialisateur de l'immunosuppression cliniquement significatif

Antibiotiques/antimycotiques:

- Macrolides (érythromycine, clarithromycine)
- Azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole)

Antihypertenseurs/antiarythmiques: vérapamil, diltiazem

Aliments: jus de grapefruits (seulement ciclosporine A), jus de pommes (seulement sirolimus)

Médicaments ayant un effet atténuateur de l'immunosuppression cliniquement significatif

Antibiotiques/tuberculostatiques: isoniazide, rifampicine, caspofungine

Médicaments à effet central/antiépileptiques: barbituriques, phénytoïne, carbamazépine

Hypericum (extrait de millepertuis)

(tab. 1 ) , et il s'agit donc de vérifier les interactions potentielles de tous ces médicaments. Les changements dans l'immunosuppression (y c. le recours à des génériques) ne doivent se faire qu'avec l'accord du néphrologue. Le tableau 2  donne un aperçu des immunosuppresseurs utilisés.

En raison du risque cardiovasculaire accru de ces patients, un contrôle adéquat des facteurs de risque cardiovasculaires est indiqué. Les transplantés rénaux ont en outre 4 fois plus de risque de tumeur que la population normale. Après les accidents cardiovasculaires et les infections, les tumeurs sont la 3^e cause de décès [7]. 20 ans après la transplantation, les décès dus aux malignomes totalisent 26% [8]. Ce risque est nettement accru surtout pour les tumeurs cutanées non-mélanomes, les lymphomes post-transplantation (PTLD) et les cancers du rein de l'adulte. Ce qui fait que la prévention et le dépistage jouent un rôle important (tab. 3  [9]).

Tableau 2

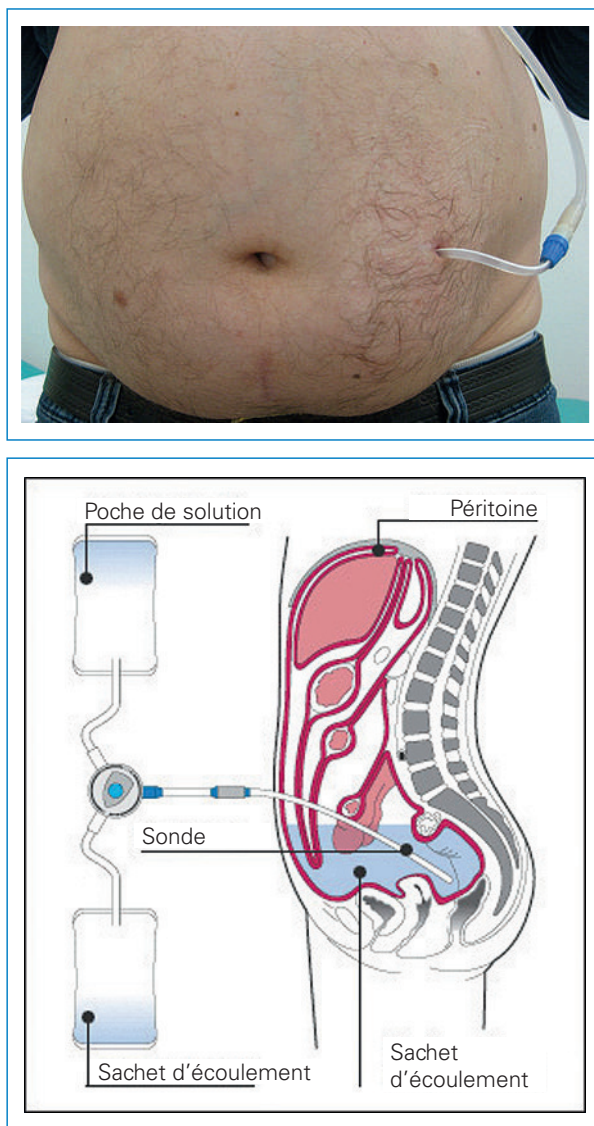
Immunosuppresseurs les plus importants: mécanismes d'action et effets indésirables.

Principe actif (nom déposé)	Mécanisme d'action	Effets indésirables les plus importants
Azathioprine (Imurek®, Azarek®, Azaimun®)	Antimétabolite de l'ADN	Anémie, leuco/thrombopénie, tumeurs cutanées
Mycophénolate mofétil, MMF (CellCept®, Myfortic®, Myfenax®, Mycophenolat Mofetil Teva®, Mycophenolat Mofetil Sandoz®)	Antimétabolite de la synthèse des purines	Anémie, leuco/thrombopénie, symptômes gastro-intestinaux
Ciclosporine (CyA) (Sandimmun neoral®)	Inhibiteur de la calcineurine	Néphrotoxicité, hypertension, hyperlipidémie, diabète, hyperkaliémie, hypomagnésémie, hyperplasie gingivale, hirsutisme, alopecie
Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®)	Inhibiteur de la calcineurine	Néphrotoxicité, hypertension, hyperlipidémie, diabète (plus souvent que la CyA), hyperkaliémie, hypomagnésémie, hyperplasie gingivale, hirsutisme, alopecie (plus souvent que la CyA)
Sirolimus (Rapamune®)	Inhibiteur de la mTOR	Anémie, leuco/thrombopénie, hyperlipidémie, retard de cicatrisation des plaies
Évérolimus (Certican®)	Inhibiteur de la mTOR	Anémie, leuco/thrombopénie, hyperlipidémie, retard de cicatrisation des plaies

Tableau 3

Prévention et dépistage précoce des plus importantes tumeurs après TPL R (modifié d'après [9]).

Tumeur	Facteurs de risque	Prévention/Dépistage précoce
Tumeurs cutanées	– Exposition au soleil – Peau claire – Immunosuppression à long terme – Anamnèse de tumeurs	– Contrôle dermatologique au moins tous les 12 mois – Protection antisolaire – Traitement des lésions pré-malignes
Lymphomes (PTLD)	– Haut risque d'EBV – Certains médicaments inducteurs (substances provoquant une déplétion de cellules T)	– Éviter les substances provoquant une déplétion des cellules T – Chez les patients à haut risque, PCR pour EBV régulière (centre de transplantation) – Contrôle clinique
Tumeurs rénales	Dégénérescence kystique rénale	Echographie annuelle
Carcinome hépatocellulaire	Cirrhose, hépatite B/C	Chez les patients à risque dosage de l'AFP et échographie chaque année
Carcinome cervical	Infection à Papillomavirus	Contrôle gynécologique avec frottis chaque année
Cancer du sein	Anamnèse familiale	Contrôle gynécologique annuel
Carcinome colorectal	– Anamnèse familiale – Polypes/adénomes coliques	>50 ans: Hemocult chaque année et coloscopie tous les 10 ans
Carcinome anogénital	Infection à Papillomavirus	Contrôle clinique annuel
Carcinome prostatique	Anamnèse familiale	>50 ans: examen clinique et dosage du PSA chaque année



Figures 1 et 2

Sonde de DP (de Tenckhoff) dans un exemple de patient concret et schématique.

A cause de l'ostéodystrophie rénale lors de la transplantation, des comorbidités et des immunosuppresseurs utilisés (stéroïdes surtout), le remodeling osseux est perturbé et le risque de fractures plus élevé. La densitométrie osseuse est un des examens permettant d'estimer le risque fracturaire [10].

Pour tous les problèmes et questions d'ordre médical concernant la prise en charge de patients transplantés rénaux, il s'est avéré très utile de prendre rapidement contact avec le néphrologue ou le centre de transplantation.

Dialyse péritonéale

Alors que la DP n'est que très peu utilisée comme technique de dialyse aiguë chez l'adulte, elle a un intérêt bien établi dans la substitution rénale chronique. La préférence de la PD est en baisse dans de nombreux pays d'Europe. L'existence des centres d'HD et les investissements qui leur ont été consentis, de même que les structures de soins mixtes et privées, en sont des explications

possibles [3]. La proportion de la DP parmi les techniques de dialyse n'était que de 7% en Suisse en 2012 [1]. Il n'existe aucune grande étude prospective et randomisée sur la comparaison directe de la morbidité et de la mortalité entre DP et HD. De manière générale, ce sont deux techniques différentes, mais probablement équivalentes. Des efforts sont actuellement faits en Suisse pour augmenter nettement le nombre de DP. Les arguments en faveur de la DP sont une grave insuffisance cardiaque, une neuropathie autonome avec instabilité cardiovasculaire sous HD, l'absence de possibilité d'accès vasculaire pour l'HD, des infections récidivantes de cathéters ou de shunts, ou une cirrhose hépatique avec ascite difficile à maîtriser [11]. C'est surtout chez les patients jeunes qui travaillent que la DP est une alternative intéressante à l'HD.

La DP se pratique avec une sonde introduite chirurgicalement dans la cavité péritonéale du petit-bassin (fig. 1 et 2). La DP profite du péritoine comme membrane semi-perméable, pour extraire les produits métaboliques par diffusion et le liquide par osmose. Il existe plusieurs techniques de DP, avec ou sans assistance mécanique, qui peuvent être utilisées en ambulatoire de manière soit autonome soit assistée (par ex. dans un centre de soins). Si la situation est stable, le patient se présente toutes les 4–6 semaines au contrôle néphrologique. Le risque de péritonite est globalement minime.

Hémodialyse

L'hémodialyse peut se faire soit dans un centre de dialyse, soit à domicile. La fréquence des dialyses est de 3 fois par semaine. La durée de chaque séance dépend de nombreux facteurs, elle est de 4 heures en moyenne. Pour qu'une dialyse soit efficace, il faut un débit sanguin suffisant (env. 300 ml/min), assuré soit par fistule artérioveineuse (AV), soit par cathétérisme auriculaire tunnelisé (fig. 3). Pour le risque d'infection, la fistule AV native est la meilleure voie vasculaire (fig. 4), suivie du shunt prothétique synthétique [12]. Le cathétérisme auriculaire tunnelisé est une alternative pour une dialyse rapidement indispensable, si les vaisseaux sanguins périphériques sont en très mauvais état et en cas de grave insuffisance cardiaque (fig. 5). Ces cathéters sont remplis d'une solution de blocage (par ex. héparine) de manière à prévenir toute occlusion par caillots. Toute utilisation des voies d'abord citées à d'autres fins (par ex. prises de sang) doit être évitée.

Aspects médicaux choisis

Mise en route de la dialyse

A partir du stade 5 de *chronic-kidney-disease* (CKD), correspondant à une filtration glomérulaire (GFR) <15 ml/min, les conséquences de l'insuffisance rénale ne peuvent la plupart du temps plus être maîtrisées par les mesures conservatrices. La décision de la mise en route d'une substitution rénale ne se base pas que sur la GFR, elle dépend de nombreux facteurs et doit toujours être prise en fonction de chaque patient individuellement. Les études les plus récentes ne montrent aucun avantage d'une mise en route rapide [13], ce qui fait que

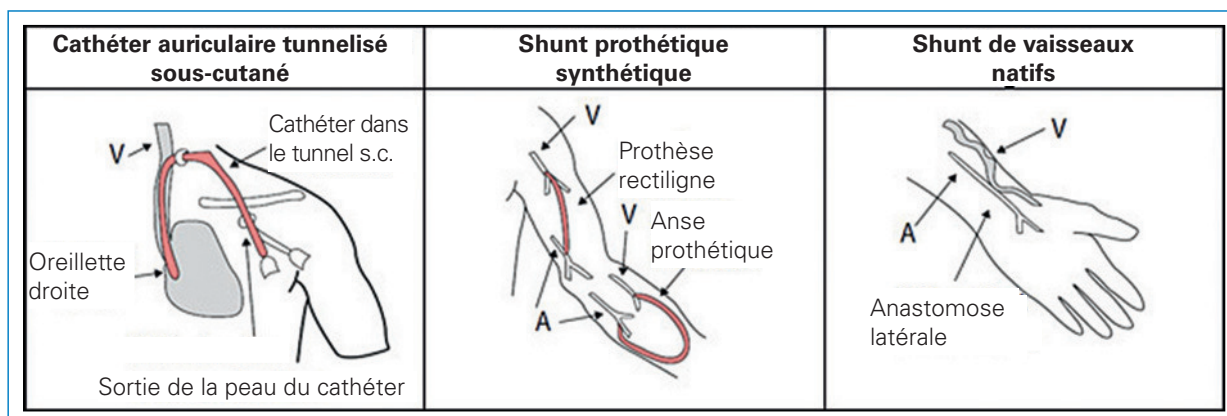
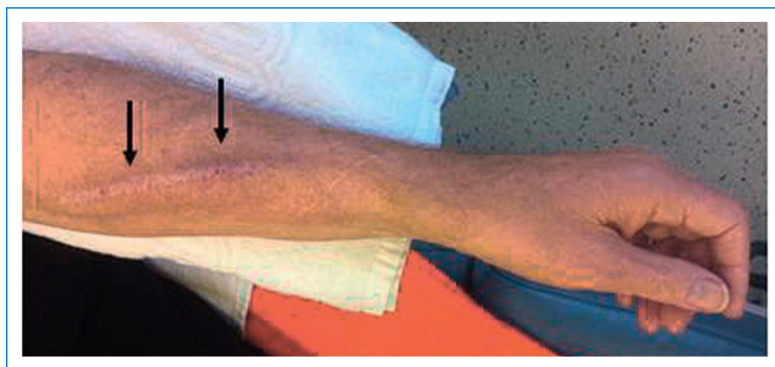
**Figure 3**

Illustration schématique des plus fréquentes voies d'abord pour la dialyse. Les cathéters auriculaires tunnelisés sont introduits dans une veine centrale (V) et parcourent env. 10 cm dans le tissu adipeux sous-cutané. Les prothèses synthétiques réalisent un shunt artérioveineux, la plupart du temps au niveau du bras ou de la cuisse, et sont implantées en l'absence de vaisseaux adéquats pour un shunt natif. Pour un shunt avec vaisseaux natifs, une veine superficielle (V) est anastomosée à une artère (A).

**Figure 4**

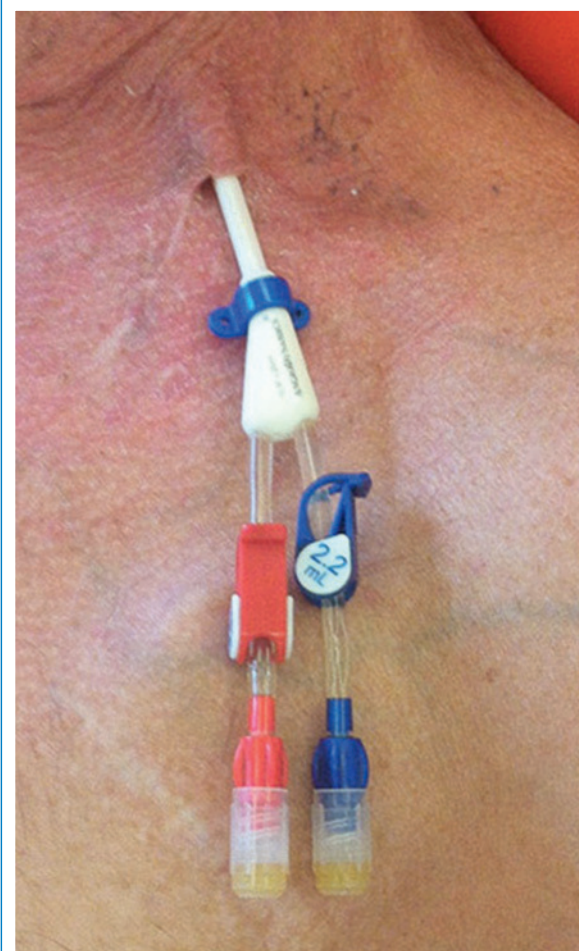
Exemple: shunt de Cimino natif à l'avant-bras gauche.

chez des patients asymptomatiques en insuffisance rénale même à un stade avancé, l'indication à la dialyse est posée avec retenue. Les patients souffrant d'un syndrome cardiorénal occupent une place à part, car ils peuvent profiter d'une substitution rénale (DP et HD) pour contrôler l'hypervolémie et l'insuffisance cardiaque à des stades précédents de CKD. Un transfert rapide à un néphrologue (GFR <30 ml/min ou protéinurie >1 g/j) sert à préparer soigneusement le patient à une technique de substitution rénale et à éviter les abords vasculaires temporaires.

Anémie

Le diagnostic d'anémie dans l'insuffisance rénale chronique est défini par un taux d'hémoglobine (Hb) <13,0 g/dl chez l'homme et <12,0 g/dl chez la femme. Une anémie rénale est fréquente chez les patients en ESRD, et peut être imputée physiopathologiquement à une carence en érythropoïétine et en fer. L'anémie peut persister même après transplantation. Une grave anémie (Hb <9,0 g/dl) va de pair avec mortalité accrue, davantage de complications cardiovasculaires, hypertrophie ventriculaire gauche et moins bonne qualité de vie, elle doit donc absolument être traitée [14].

L'examen comporte anamnèse (recherche d'hémorragie, infection), formule sanguine avec réticulocytes, ferritine,

**Figure 5**

Exemple: cathéter auriculaire tunnelisé dans la v. jugulaire gauche.

saturation de la transferrine, vitamine B₁₂ et acide folique. Avant et pendant un traitement par érythropoïétine (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA), il est indispensable que les réserves de fer soient pleines. Au stade CKD 5, une thérapie martiale est recommandée avec une saturation de la transferrine <25–30% et une

Tableau 4

Aliments riches en phosphate.

Charcuterie (cervelas, saucisse à griller, charcuterie en tranches)
Fromages (sauf: fromage blanc, mozzarella)
Rivella, colas
Grains entier (pain complet, muesli, riz entier, pâtes au grain entier)
Légumineuses (pois chiches, lentilles, haricots)
Noix, châtaignes, graines, amandes
Chocolat, cacao

en HD. Chez les patients en DP et après transplantation rénale, une bonne coordination entre le médecin de premier recours et le centre de dialyse a tout son sens pour le suivi thérapeutique.

Sels minéraux et os

Plus l'insuffisance rénale progresse, plus il y a d'anomalies des sels minéraux et des os, qui vont au-delà du concept classique de l'ostéopathie rénale et ont généré le concept de *chronic kidney disease-related mineral and bone disorders* (CKD-MBD) [17]. Après épuisement des mécanismes compensatoires, les patients en ESRD ont une hyperphosphatémie, souvent accompagnée d'une hypocalcémie. De nombreux aliments contiennent du phosphate (tab. 4) et la réduction de l'apport de phosphate alimentaire est une importante contribution au contrôle de la phosphatémie. Aussi bien la DP que l'HD éliminent le phosphate, la DP étant nettement plus efficace du fait qu'elle est continue.

Ces mesures ne sont plus suffisantes chez de nombreux patients en HD, surtout avec la baisse de leur fonction rénale résiduelle, ce qui fait qu'il est indispensable de passer aux chélateurs du phosphate. Il en existe avec et sans potassium, qui se différencient par leur puissance d'action, leur profil d'effets indésirables, leurs interactions et leur mode d'emploi (tab. 5). Ils doivent généralement se prendre avec un repas. Du fait que la plupart des chélateurs du phosphate inhibent la résorption d'autres médicaments (par ex. antibiotiques, spécialités de fer, hormones thyroïdiennes, azolés) et peuvent ainsi atténuer leur effet, il est important de respecter un intervalle entre leur prise et celle d'autres médicaments. Pour corriger une carence en vitamine D, il est possible d'utiliser la 25-OH-vitamine D native, la 1,25-OH₂-vitamine D active (Calcitriol®, Renatriol®) ou l'analogue de la vitamine D paricalcitol (Zemplar®) [17]. Le calcimimétique cinécaltet (Mimpara®) est un autre principe actif destiné au traitement de l'hyperparathyroïdie, qui a nettement fait diminuer le nombre de parathyroïdectomies. Le contrôle de ces traitements se fait avec les dosages réguliers du calcium, du phosphore, de la phosphatase alcaline, de la 25-OH-vitamine D et de la parathormone. Les clystères (Clyssie®) ou lavements en préparation à la coloscopie (Colophos®) contenant du phosphate sont contre-indiqués.

Potassium

Plus la fonction rénale résiduelle baisse, plus le risque d'hyperkaliémie augmente. Tout comme elle élimine le phosphate, la DP diminue efficacement aussi le potassium, à tel point qu'une substitution de ce sel est parfois nécessaire. Dans l'HD, il faut souvent prendre d'autres mesures pour réduire la charge de potassium. Elles comprennent une restriction diététique de potassium et le recours à des échangeurs cationiques (par ex. sulfonate de polystérol, Resonium A®). Leur administration est limitée par leur goût, leur tendance à la constipation et leurs interactions avec d'autres médicaments. Le tableau 6 donne un aperçu des aliments riches en potassium. Le blocage médicamenteux du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est en principe possible sous DP et HD, en ce qui concerne le potassium, mais

Tableau 5

Aperçu des chélateurs du phosphate disponibles en Suisse avant leurs principaux avantages et inconvénients.

Substance	Avantages	Inconvénients
Carbonate de calcium (Bichsel®, Salmon®)	Bien connu depuis longtemps Bonne chélation du phosphate Avantageux	Contient du calcium (calcification artérielle)
Acétate de calcium (Bichsel®, Salmon®)	Bien connu depuis longtemps Bonne chélation du phosphate Avantageux	Contient du calcium (calcification artérielle)
Chlorure de sévélaïmer (Renagel®) Carbonate de sévélaïmer (Renvela®)	Sans calcium	Chers
Carbonate de lanthane hydraté (Fosrenol®)	Sans calcium	Expérience limitée Cher
Hydroxylate d'aluminium (Phosphonorm®)	Très puissant	Toxicité de l'aluminium

Tableau 6

Aliments à teneur élevée en potassium.

Légumes (avocat, brocoli, fenouil, patate, cresson, rampon, champignons, chou-fleur, épinards)
Fruits (abricots, bananes, figues, groseilles, cerises, kiwis, melon, mirabelles, rhubarbe, pruneaux)
Fruits secs, jus de fruits et de légumes, purée de tomates
Grains entier (pain complet, muesli, riz entier, pâtes au grain entier)
Légumineuses (pois chiches, lentilles, haricots)
Noix, châtaignes, graines, amandes
Chocolat, cacao

ferritine <300–500 ng/ml [15, 16]. A cause de sa meilleure efficacité et de l'absence d'effets indésirables gastro-intestinaux, la préférence est donnée à la substitution de fer par voie intraveineuse. Le traitement par fer et ESA s'est de plus en plus individualisé; la règle dit de ne pas dépasser un taux d'Hb de 11,5 g/dl [16].

Si ces mesures ne corrigent pas suffisamment l'anémie, d'autres examens diagnostiques doivent être envisagés (par ex. gastroscopie, coloscopie). Le traitement de l'anémie rénale, y compris administration de fer et d'ESA, est incorporé dans la prise en charge globale des patients

doit être adapté individuellement à la situation kaliémique du patient.

Acidose

La correction de l'acidose se fait par la substitution rénale. Une acidose inadéquatement traitée a une influence négative sur l'état nutritionnel, le métabolisme des sels minéraux et osseux et le traitement de l'anémie [18]. Le bicarbonate sérique doit être >22 mmol/l.

Fonction rénale résiduelle

Le maintien de la fonction rénale résiduelle facilite la régulation liquidienne, l'équilibre électrolytique et le status nutritionnel/diététique, et améliore la survie [19]. La prévention des épisodes hypotensifs et la suppression des substances néphrotoxiques (produit de contraste ionisants, aminoglycosides) sont ici au premier plan. Jusqu'à une diurèse de 200 ml/jour, le recours aux diurétiques a tout son sens pour mieux contrôler le volume et le potassium.

Planification de vacances

Dans une situation médicale globale stable, tous les patients sous substitution rénale peuvent partir en vacances. Pour les transplantés, les contrôles indispensables peuvent être organisés au préalable à la destination des vacances. Pour la DP, les firmes livrent directement au lieu de séjour le matériel nécessaire, sur simple demande. De nombreuses destinations nationales et internationales disposent de centres d'HD. Le centre néphrologique de référence s'implique généralement dans les planifications ad hoc.

Arrêt de la dialyse

L'arrêt actif de la dialyse est responsable de jusqu'à 25% des décès annuels de patients sous ce type de traitement, dans notre environnement culturel [20]. Il y a là de très importantes différences culturelles. Avec l'âge qui augmente et la qualité de vie qui diminue, les pa-

tients décident souvent de ne plus poursuivre leur substitution rénale, ayant fait le bilan de leur vie. La décision de l'arrêt de la dialyse est prise par le patient et son entourage social, avec toute l'équipe de traitement et son médecin de famille. L'âge du patient, ses maladies aiguës et chroniques, son status nutritionnel et son environnement social influencent la décision commune. Une dépression traitable doit être préalablement exclue. Après l'arrêt d'une technique de substitution rénale, le patient décède 7–21 jours plus tard.

Aspects socio-économiques

L'HD ambulatoire coûte env. 75 000 francs par an, plus les coûts de médicaments qui se montent à 5000–15 000 francs. Selon la technique et la réalisation, la DP peut être 5000–10 000 francs meilleur marché. Au cours de ces 20 dernières années, les coûts de la dialyse sont restés pratiquement stables. Les hospitalisations entraînent logiquement des coûts plus élevés.

Remerciements

Nous remercions le Dr Christoph Widmer, FMH Médecine interne, Erlenbach, d'avoir lu ce manuscrit et nous avoir fait part de ses précieuses critiques.

Correspondance:

Dr Robert Schorn
Medizinische Klinik
Spital Lachen
Oberdorfstrasse 41
CH-8853 Lachen
[robert.schorn\[at\]spital-lachen.ch](mailto:robert.schorn[at]spital-lachen.ch)

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.